

DEPARTAMENTO DE QUIMICA INORGANICA

Prof. Dr. D. S. GONZALEZ GARCIA

ACIDO CARBOXIETILENDIAMINOTETRAACETICO. I. ESTUDIO DE SU ESTRUCTURA Y FUERZA ACIDA

por

S. GONZALEZ GARCIA, F. J. SANCHEZ SANTOS y M. F. MORALES AYALA

RESUMEN

Se ha sintetizado el ácido carboxietilendiaminotetraacético por reacción del monochlorhidrato del ácido dl-2,3 diaminopropiónico con ácido monochloroacético.

La valoración potenciométrica y conductimétrica del producto blanco obtenido revela un carácter fuertemente ácido de tres protones, siendo débil el cuarto y muy débil el quinto protón. Los valores de pK, deducidos por el método de Bjerrum son $pK_2 = 2,78$; $pK_3 = 3,88$; $pK_4 = 5,76$ y $pK_5 = 10,00$. Para el pK_1 se obtiene un valor de 2, no muy seguro, por el método de Schwarzenbach. Se discuten las posibles razones de estos distintos valores de pK, en base a la constitución de la molécula.

Los espectros de RMN y IR confirman la pureza de la sustancia, su mecanismo de disociación y la estructura de betaina del producto en disolución y en estado sólido.

RESUMÉ

On a synthétisé l'acide carboxietilendiaminotetraacétique par la réaction du monochlorhydrate de l'acide dl-2,3 diaminepropionique avec l'acide monochloroacétique.

La valorisation potentiométrique et conductimétrique du produit blanc obtenu, elle révèle un caractère fort acide à trois protons, étant débile le quatrième et très débile le cinquième proton.

Les valeurs de pK conclus par le méthode de Bjerrum ils sont $pK_2 = 2,78$; $pK_3 = 3,88$; $pK_4 = 5,76$ et $pK_5 = 10,00$. Pour le pK_1 , de quel obtenu un valeur 2, ce n'est pas très sûr, par le méthode de Schwarzenbach. On discutent les possibles raisons à ces distincts valeurs de pK, au base de la constitution de la molécule.

Les spectres de RMN et IR ils confirment la pureté de la substance, sa mécanisme de dissociation et la structure de betaine du produit à dissolution et à l'état solide.

SUMMARY

It has been synthesized the carboxyethylenediaminetetraacetic acid by reaction of monochlorhydrate of dl-2,3 diaminepropionic acid with monochloroacetic acid.

The potentiometric and conductimetric value of the with the product obtained shows a character strongly acid of three protons, being weate the fourth proton and very weate the fifth one.

The pK values, deduced by Bjerrum method, are $pK_2 = 2,78$; $pK_3 = 3,88$; $pK_4 = 4,76$ y $pK_5 = 10,00$. For the pK_1 that obtains a 2 value, not being very sure, by the Schawarzenbach method. It has been discussing the posible reasons these different molecule constitution.

The RMN and IR spectres confirm the substance purity, its dissociation mechanisme and betaine structure of the product in dissolution and in solid state.

INTRODUCCION

Es conocida la influencia ejercida por los sustituyentes en la basicidad y capacidad de complejación de los ácidos aminopolicarboxílicos. Como consecuencia la preparación y estudio de complejoxonas sustituidas aumenta las posibilidades de su empleo como agentes quelatantes en análisis y en otras ramas de la química. Estas han sido las razones de realizar la síntesis del ácido carboxietilendiaminotetraacético, que debe guardar analogía con los ácidos etilendiaminotetraacético y d'l-propilendiaminotetraacético, pero mostrar propiedades específicas por su carácter pentabásico y por la presencia en la molécula de AEDT de un grupo carboxílico. La capacidad de formación de complejos del AEDT debe resultar modificada por la influencia que la sustitución pueda ejercer en la basicidad del ligando.

En este trabajo se presenta el método de síntesis y se incluyen algunos de los resultados de su estudio que son fundamentales para enjuiciar su capacidad complejante. En publicaciones posteriores se extenderá este estudio al de los complejos formados por el ligando con cationes metálicos.

*Materiales y métodos experimentales**Obtención del ácido carboxietilendiaminotetraacético*

Una suspensión de 28,35 g (0,3 moles) de $ClCH_2COOH$ en 25 ml de H_2O se neutraliza, en baño de hielo y con fuerte agitación, con

12,00 g (0,3 moles) de NaOH disueltos en 25 ml de agua. La disolución se trata con 7,029 g (0,05 moles) de monoclorhidrato del ácido d,l-2,3-diaminopropiónico, la mezcla se calienta en baño maría y a la disolución obtenida se adicionan 12,00 g (0,3 moles) de NaOH en 30 ml de H₂O; la tercera parte se añade rápidamente con objeto de que se forme la sal sódica del aminoácido y el resto gota a gota para mantener el pH en las proximidades de 7.

La mezcla de reacción se acidula hasta pH = 1 con ClH y se concentra a presión reducida hasta 30-50 ml. El cloruro sódico que se deposita en ambos procesos se separa por filtración.

La disolución se pasa a través de una columna de Amberlita IR-120, se eluye con agua destilada, y la disolución se concentra a presión reducida hasta obtener un líquido viscoso del que, por eliminación de agua a alto vacío, se obtiene un sólido blanco.

Análisis: Encontrado C = 38,55%; H = 4,97%; H₂O (RKF) = 1,64%; Calculado para H₃Y. 0,3 H₂O: C = 38,67%; H = 4,90%; H₂O = 1,50%
Análisis. El contenido en C e H s

de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada, en un aparato HERMEAM - MORRIS.

El agua se valoró con el reactivo KARL-FISCHER, en un aparato de la firma GRIL-GEL.

Valoración potenciométrica y c

Las disoluciones del ligando se valoran frente a hidróxido potásico, exento de CO₂, en un pH-metro 28 y conductímetro CDM 3 con célula de medida PP 1042 de la firma RADIOMETER.

Espectro d

Se ha utilizado un aparato BECKMAN, modelo IR-20. La muestra se disuelve en metanol absoluto y se deposita una gota de la disolución sobre la placa de cloruro sódico, evaporando a continuación el disolvente. Para comparación se obtuvo un espectro IR de la muestra después de añadir una gota de ácido clorhídrico, que se evapora posteriormente.

Espectro de resonancia magnética nuclear

Se registró a 60 MHz, utilizando un aparato HITACHI-PERKIN-ELMER modelo R-20, con 2,2-dimetil-2-silapentano sulfonato sódico

(DDS) como referencia interna de los grupos metilo. El tiempo de barrido fue de 400 segundos y el de integración de 100 segundos.

RESULTADOS Y DISCUSION

Valoración potenciométrica y conductimétrica

El curso de la curva de valoración potenciométrica es similar al de valoración de los ácidos etilendiaminotetraacético y propileno-

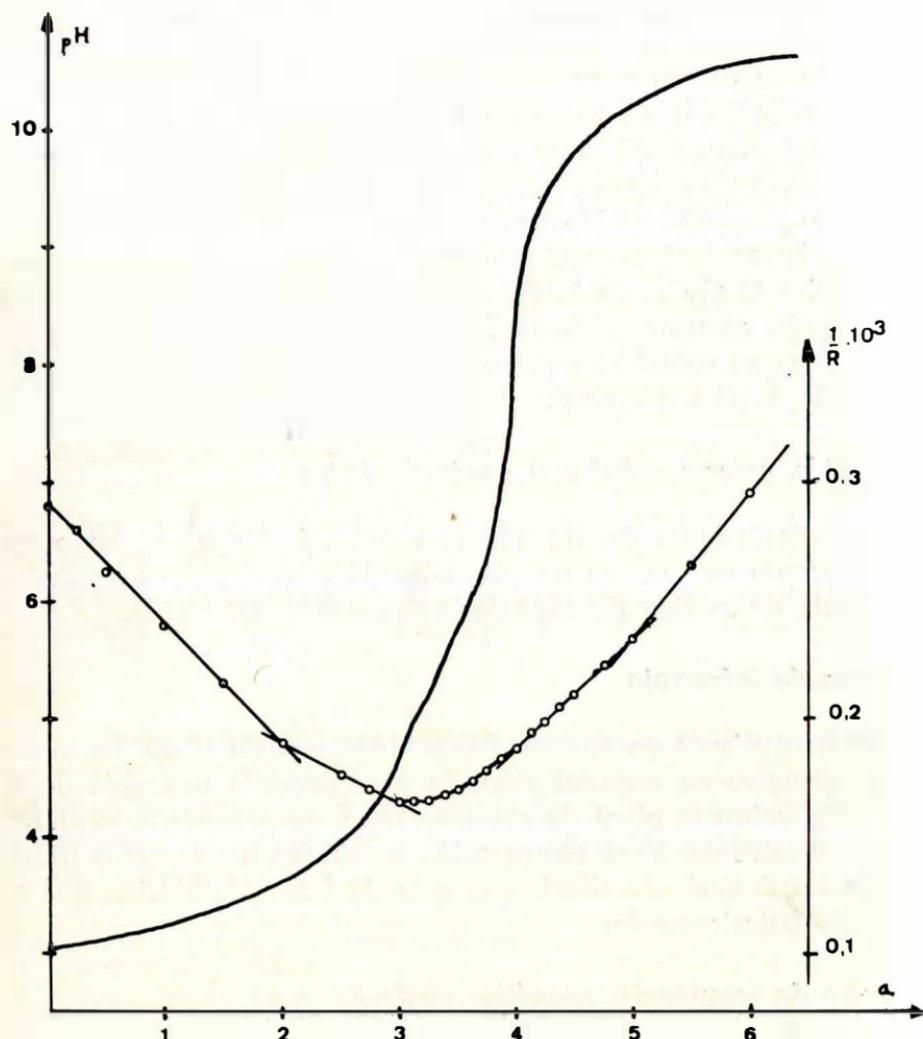


Fig. 1.—Curva de valoración potenciométrica y conductimétrica del ácido carboxietilendiaminotetraacético

diaminotetraacético (figura 1), con dos saltos, el primero a un pH 5, para la adición de 3 mEq base/mmol ligando, y el segundo a un pH algo superior a 8, para 4 mEq. El primer salto de pH al añadir base al miento revela un carácter fuertemente ácido de los tres primeros protones, y un carácter ácido débil para el cuarto protón. El quinto grupo carboxílico es tan débil que su neutralización no se pone de manifiesto en la valoración potenciométrica.

La valoración conductimétrica apoya estas conclusiones, con un descenso de conductividad hasta la adición de 3 mEq base/mmol ligando, de acuerdo con la existencia de tres hidrógenos fuertemente ácidos. El cambio de pendiente para dos miliequivalentes de base revela una fuerza ligeramente distinta para el tercer protón del ligando. La conductividad crece lentamente entre 3 y 4 mEq base/mmol ligando y más rápidamente entre 4 y 5, observándose claramente el final de la valoración en la marcha de la curva de conductividad.

Cálculo de las constantes de disociación

Las constantes del ácido carboxietilendiaminotetraacético se han calculado por el método de Bjerrum (1). Para un ácido pentabásico las ecuaciones de concentración total del ligando y de electroneutralidad de la disolución conducen, para el grado de formación de las especies protonadas a un valor

$$\bar{n} = (5 - a) - \frac{[H^+] - [OH^-]}{C_s}$$

donde a y C_s son, respectivamente, el número de mEq base/mmol ácido y la concentración total del ligando, en cada punto de la curva de valoración. Los valores calculados para \bar{n} se han representado gráficamente frente a valores de pH en la figura 2.

Para \bar{n} igual a 0,5; 1,5; 2,5 y 3,5 se deducen, respectivamente, los siguientes valores de K_1 , K_2 , K_3 y K_4 , expresados como pK:

$$pK_1 = 2,78 \quad pK_2 = 3,88 \quad pK_3 = 5,76 \quad pK_4 = 10,00$$

El cálculo de pK_5 , no puede hacerse por este método por corresponder a un pH que se sale de la zona de valoración. La apli-

cación del método gráfico de Schwarzenbach (2) conduce a valores inciertos, que oscilan alrededor de 2.

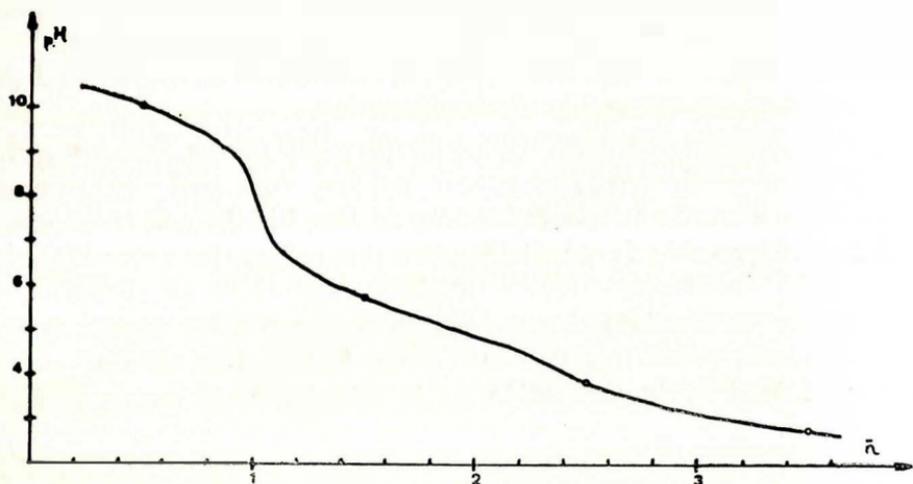


Fig. 2.—Variación de \bar{n} en función del pH

Los resultados están de acuerdo con el carácter fuertemente ácido, adscrito a los tres primeros protones, un cuarto protón menos fuerte y, finalmente, uno muy débil.

En orden a justificar esta variación de la fuerza ácida de los grupos carboxílicos se pueden hacer las siguientes consideraciones: El grupo $>\text{CH}-\text{COOH}$ puede considerarse como un ácido acético bisustituido por una agrupación iminodiacético y una metilendiaminodiacético. Aunque no se dispone de valores absolutos de la electronegatividad de estos grupos, cualitativamente se desprende que el hidrógeno de este grupo ácido ($\text{pK}_1 = 2$) debe ser más fuerte que el del ácido acético ácido dicloroacético ($\text{pK} = 1,30$) (3).

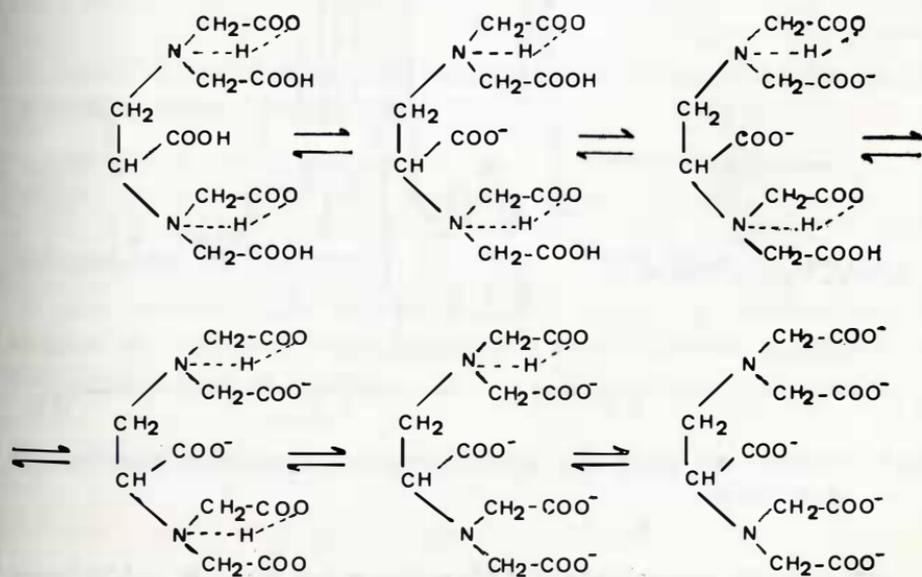
La disociación de los cuatro grupos carboxílicos restantes respecto a la del ácido AEDT debe estar influida por la disociación previa del grupo carboxi.

Aunque la carga negativa en exceso creada en la disociación de este grupo debe estar soportada fundamentalmente por el átomo de oxígeno al que inicialmente estaba unido el protón, es indudable que debe provocar un efecto inductivo que refuerce el enlace σ de los grupos OH, por lo que, la disociación del primero de los cuatro

grupos ácidos restantes será más difícil que la del correspondiente del AEDT. En efecto, el pK_2 del ACEDT es mayor en 0,79 unidades de pK que el pK_1 del AEDT (4). Idéntico razonamiento justifica que el pK_3 del ACEDT sea mayor que el pK_2 del AEDT en 1,21 unidades de pK .

Los dos protones restantes, por analogía con el AEDT, deben formar estructura betaínica, situación que altera radicalmente la influencia relativa de las cargas negativas creadas en las disociaciones previas. El grupo carboxilato unido al CH, debe determinar una inducción sobre los átomos de nitrógeno, haciéndolos más positivos que los del AEDT, lo que se traduciría en una mayor facilidad para la disociación de los hidrógenos unidos a ellos. Este razonamiento está de acuerdo con los valores de pK_4 y pK_5 , inferiores en 0,40 y 0,26 respecto a los pK_3 y pK_4 del AEDT.

A la vista de estas consideraciones, se postula el siguiente mecanismo de disociación del ligando, si se acepta para el mismo una estructura de betaina.



Espectro de resonancia magnética nuclear

Con objeto de investigar la posible estructura del ACEDT en disolución se obtuvo su espectro de RMN en D₂O. figura 3.

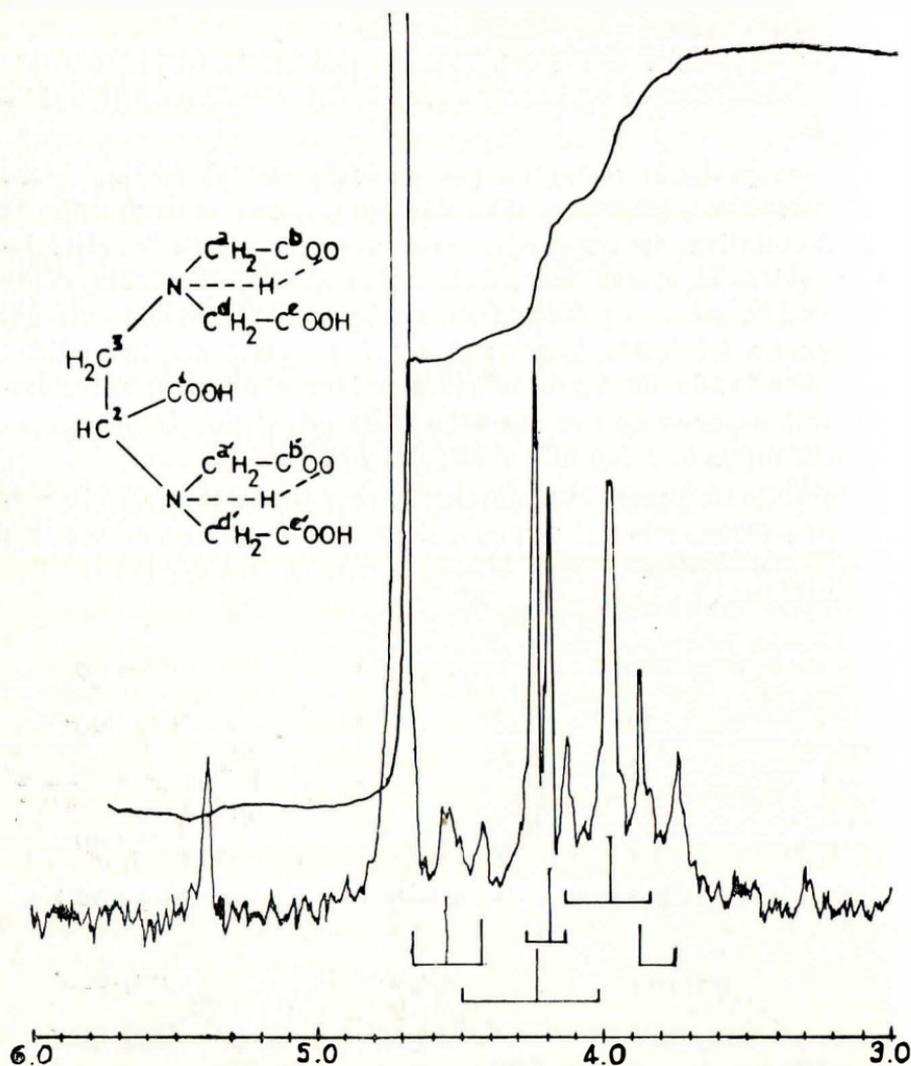


Fig.3.—Espectro de RMN del ácido carboxietilendiaminotetraacético en agua pesada

Se observa un doblete a 3,80 ppm. y un triplete a 4,55 ppm. cuya constante de acoplamiento es, en ambos casos, de 7,5 cps. En consecuencia el doblete debe asignarse a los dos hidrógenos unidos al carbono C³ y el triplete al hidrógeno del carbono C². El número de átomos de hidrógeno que se obtiene por integración del doblete y del triplete es dos y uno, respectivamente.

Si la situación de los CH_2 de las dos agrupaciones iminodiacético fuera equivalente el espectro debería presentar además un singulete, cuya integración correspondería a los ocho protones unidos a los carbonos a, d, a' y d'. El espectro muestra, sin embargo, tres singuletes, a 4,24; 4,19 y 3,98 ppm. acompañado cada uno de dos pequeños side-band; su integración corresponde a cuatro, dos y dos átomos de hidrógeno, respectivamente, lo que lleva a pensar que dos de los cuatro grupos carboxílicos están formando una estructura de betaina.

Los protones unidos a los carbonos d y d' son enantiotópicos y no diferenciables, por su libre giro a través del enlace σ . Su señal aparece a campos más bajos debido a la proximidad de los grupos carboxílicos (C^e y $\text{C}^{e'}$) que no están en forma betaínica, por lo que el desapantallamiento debido a efecto - I es mayor que el de los metilenos betaínicos. Los dos grupos de protones, diastereotópicos entre sí, con señal a 4, 19 y 3, 98 ppm. deben ser los de los grupos metilénicos de los anillos betaínicos. Dentro de cada pareja los protones son enantiotópicos para la resolución de un espectro normal, lo que hace suponer que a temperatura ambiente el sistema no es suficientemente rígido para permitir su diferenciación. Este comportamiento puede indicar también un mayor control del protón ácido por el respectivo átomo de nitrógeno.

La señal a 4,19 ppm. se asigna a los protones del carbono $\text{C}^{a'}$ por su mayor proximidad a través del enlace y sobre todo en el espacio al grupo carboxílico C^1 , lo que determina un mayor desapantallamiento del $\text{C}^{a'}$ que del C^a .

Los resultados del estudio de RMN confirman la estructura de betaina, en disolución y el mecanismo de disociación propuesto anteriormente para el ligando.

Espectro de infrarrojo.

En la tabla 1, se han recogido las vibraciones más características del espectro IR del ácido carboxietilendiaminotetraacético, con indicación de su posible origen.

TABLA I

BANDAS DE ABSORCION EN CM⁻¹ REGISTRADAS EN EL INFRARROJO

OH _{str}	C-H _{str} del -CH ₂ -	C=O _{str} del -COOH	↓ NH CH ₂ C=O O ⁻	C-H _{del} -CH ₂ -	C=O ↓ OH del -COOH	Str _s del -COO ⁻	C-N
3430	2940	1735	1665	1480	1400	1340	1225

La vibración a 3430 cm⁻¹ no puede asignarse de una manera inequívoca. Según CHAPMAN (5) en la región 3200-3500 cm⁻¹ las sales di y tetrasódica del AEDT presentan absorciones debidas al agua de cristalización. CROSS (6) indica además que la vibración OH stretching de ácidos carboxílicos libres aparece entre 3500-3550 cm⁻¹, por lo que la absorción a 3430 pudiera tener también este origen.

La absorción a 2940 cm⁻¹ se asigna a la vibración C-H stretching del grupo CH₂ (6). El ligero desdoblamiento observado para esta banda puede indicar la existencia en la molécula de grupos CH₂ en situaciones distintas.

La vibración a 1735 cm⁻¹ se asigna a la C = O stretching de los grupos COOH (6).

La vibración stretching del grupo carboxilato de la agrupación =NH — CH₂ — COO⁻ aparece según NAKAMOTO y col. (7) entre 1620-1630 cm⁻¹. El espectro del ácido carboxietilendiaminotetraacético presenta una banda a 1665 cm⁻¹, cuya intensidad se reduce sensiblemente cuando la muestra se trata con ácido clorhídrico, a expensas de aumentar la de 1735 cm⁻¹, lo que pone de manifiesto el desplazamiento = NH — CH₂ — COO⁻ → = NH — CH₂ — COOH y, en consecuencia, permite asignar dicha absorción a la vibración stretching de los grupos carboxílicos implicados en la estructura de betaina.

La vibración a 1400 cm⁻¹ puede asignarse de acuerdo con CROSS (6) a una combinación de la vibración stretching del grupo C = O y la vibración de deformación en el plano del OH de grupos carboxílicos libres.

La absorción a 1345 cm^{-1} se asigna a la vibración stretching simétrica de los grupos carboxilato, ya que su intensidad disminuye al añadir CIH, confirmando el desplazamiento anteriormente indicado.

Finalmente, la absorción a 1225 cm^{-1} , que se desplaza también a 1200 cm^{-1} en el espectro obtenido después de la adición ácido clorhídrico, se asigna a la vibración C - N (6).

El estudio de infrarrojo revela, en consecuencia, también para el ácido carboxietilendiaminotetraacético en estado sólido una estructura betaínica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—J. BJERRUM, "Metal ammine formation in aqueous solution", P. Haase and Son, Copenhagen. 1957.
- 2.—G. SCHWARZANBACH, A. WILLI y R. O. BACH, *Helv. Chim. Acta*, 30, 1303-20 (1947).
- 3.—C. A. DISCHER, "Química Inorgánica Farmaceutica". Editorial Alhambra. Madrid, 1966. pág. 99.
- 4.—G. SCHWARZENBACH y H. ACKERMANN, *Helv. Chim. Acta*, 30, 1798-1804 (1947).
- 5.—D. CHAPMAN, *J. Chem. Soc.*, 1766-1770 (1955).
- 6.—A. D. CROSS, "Introduction to practical Infra Red Spectroscopy" Butterworths and Co. London, 1964.
- 7.—K. NAKAMOTO, Y. MORIMOTO (1963).